

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

~~**BEST AVAILABLE COPY**~~

## DialogIP

**2-Oxo-4-imidazoline-1-alkanoic acid derivs. - with antithrombotic, anti-arteriosclerotic and antiinflammatory activity, prepd. e.g. by reaction of benzoin cpd. with ureido-alkanoic acid**

**Patent Assignee:** NATTERMANN & CIE GMBH A

**Inventors:** BETZING H; LAUTENSCHL H H; PROBST M; STOLL B

## Patent Family

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
DE 2950478	A	19810619				198126	B

**Priority Applications (Number Kind Date):** DE 2950478 A ( 19791214)

**Abstract:**

DE 2950478 A

New omega-(2-oxo-4-imidazolin-1-yl) alkanoic acid derivs. are cpd. of formula (I). In (I) n is 1-10; R1 is phenyl or substd. phenyl; and R2 is H, an alkali ion, an opt. branched satd. 1-6C hydrocarbon chain or aralkyl.

Specific (I) include (4,5-diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl) acetic acid; 8-(4,5-diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl) caprylic acid; and 8-/4,5-bis(2-fluorophenyl)-2-oxo 4-imidazolin 1-yl/-caprylic acid. Prepn. of (I) (R2 is H) comprises e.g. reacting



with



in acidic medium.(I) have antithrombotic, antiarteriosclerotic and antiinflammatory activity, with good gastric tolerance and low toxicity.

Derwent World Patents Index

© 2003 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 3185605

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

⑨ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Off nlegungsschrift  
⑪ DE 29 50 478 A 1

⑤① Int. Cl. 3:  
C 07 D 233/70  
A 61 K 31/415

⑳ Aktenzeichen:  
㉔ Anmeldetag:  
㉓ Offenlegungstag:

P 29 50 478.7  
14. 12. 79  
19. 6. 81

Behördeneigentum

㉑ Anmelder:

A. Nattermann & Cie GmbH, 5000 Köln, DE

㉒ Erfinder:

Lautenschläger, Dipl.-Chem. Dr., Hans-Heiner, 5000 Köln, DE; Betzing, Dipl.-Chem. Dr., Hans, 5014 Kerpen, DE; Stoll, Brigitte, 5000 Köln, DE; Probst, Dipl.-Chem. Dr., Manfred, 5020 Frechen, DE

④ 4,5-Diaryl-4-imidazolin-2-on-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate

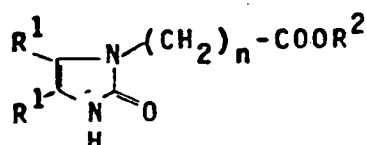
DE 29 50 478 A 1

DE 29 50 478 A 1

2950478

P a t e n t a n s p r ü c h e

- ①  $\omega$ -(4,5-Diaryl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-alkansäuren und ihre Derivate der allgemeinen Formel



I

in der

$n$  : eine ganze Zahl von 1 - 10

$R^1$  : Phenyl oder substituiertes Phenyl

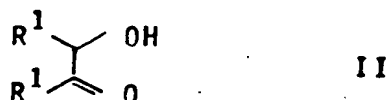
$R^2$  : H, Alkaliion bzw. eine geradkettige oder verzweigte gesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen oder einen Arylalkylrest bedeuten.

2. (4,5-Diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-essigsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester
3. 4-(4,5-Diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-buttersäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester
4. 6-(4,5-Diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-capronsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester
5. 7-(4,5-Diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-önanthsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester
6. 7-[4,5-Bis-(4-chlorphenyl)-2-oxo-4-imidazolin-1-yl]-önanthsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester
7. 8-(4,5-Diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester

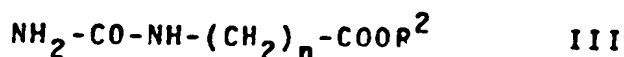
130025/0387

ORIGINAL INSPECTED

8. 8-[4,5-Bis-(4-chlorphenyl)-2-oxo-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester
9. 8-[4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester
10. 8-[4,5-Bis-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester
11. 8-[4,5-Bis-(4-methylphenyl)-2-oxo-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester
12. 8-[4,5-Bis-(2-fluorphenyl)-2-oxo-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester
13. 11-(4,5-Diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-undecansäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester
14. Verfahren zur Herstellung der  $\omega$ -(4,5-Diaryl-2-oxo-imidazolin-1-yl)-alkansäuren I ( $R^2=H$ ) gemäß Anspruch 1 - 13, dadurch gekennzeichnet, daß man Benzoinne der allgemeinen Formel II

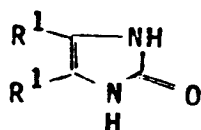


worin  $R^1$  die obenangegebene Bedeutung besitzt, in einem aciden Medium mit  $\omega$ -Ureidoalkansäuren und deren Estern der Formel III



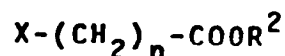
worin  $n$  und  $R^2$  die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, umgesetzt.

15. Verfahren zur Herstellung der  $\omega$ -(4,5-Diaryl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-alkansäuren I ( $R^2 = \text{Na}$ ) gemäß Anspruch 1 - 13, dadurch gekennzeichnet, daß man Säuren der Formel I ( $R^2 = \text{H}$ ) mit Alkalihydroxiden oder Alkalicarbonaten umsetzt
16. Verfahren zur Herstellung der Ester der Formel I ( $R^2 = \text{Alkyl, Aralkyl}$ ) gemäß Anspruch 1 - 13, dadurch gekennzeichnet, daß Säuren oder Alkalisalze der Formel I ( $R^2 = \text{H, Alkali}$ ) mit Alkoholen in Gegenwart eines sauren Katalysators umgesetzt werden
17. Verfahren zur Herstellung der Ester der Formel I ( $R^2 = \text{Alkyl, Aralkyl}$ ) gemäß Anspruch 1 - 13, dadurch gekennzeichnet, daß man N-unsubstituierte 4-Imidazolin-2-one der Formel IV



IV

in der  $R^1$  die obenangegebene Bedeutung besitzt, in einem organischen Lösungsmittel unter Zusatz einer Hilfsbase mit Alkylierungsmitteln der Formel V



V

worin  $n$  und  $R^2$  die in Formel I angegebene Bedeutungen besitzen und X ein Halogen ist, in evtl. Gegenwart eines Alkalijodids als Katalysator umgesetzt.

18. Verfahren zur Herstellung der Säuren der Formel I ( $R^2 = \text{H}$ ) gemäß Anspruch 1 - 13, dadurch gekennzeichnet, daß man Ester der Formel I ( $R^2 = \text{Alkyl, Aralkyl}$ ) mit Alkalihydroxiden in wässrigen, alkoholischen oder alkoholisch-ätherischen Medien in die Alkalisalze der Formel I ( $R^2 = \text{Alkali}$ ) und durch nachfolgenden Zusatz einer Mineralsäure in die Säuren der Formel I ( $R^2 = \text{H}$ ) überführt.



PATENTANWÄLTE  
**WUESTHOFF-v. PECHMANN-BEHRENS-GOETZ**

PROFESSIONAL REPRESENTATIVES BEFORE THE EUROPEAN PATENT OFFICE  
MANDATAIRES AGRÉÉS PRÈS L'OFFICE EUROPÉEN DES BREVETS

4.

2000410  
DR.-ING. FRANZ WUESTHOFF  
DR. PHIL. FREDA WUESTHOFF (1927-1956)  
DIPLO.-ING. GERHARD PULS (1952-1971)  
DIPLO.-CHEM. DR. L. FREIHERR V. W. PECHMANN  
DR.-ING. DIETER BEHRENS  
DIPLO.-ING.; DIPLO.-WIRTSCH.-ING. RUFERT ETZ

D-8000 MÜNCHEN 90  
SCHWEIGERSTRASSE 2

TELEFON: (089) 66 20 51  
TELEGRAMM: PROTECTPATENT  
TELEX: 524 070

1A-53 112

P a t e n t a n m e l d u n g

Anmelder: A. Nattermann & Cie. GmbH  
Nattermannallee 1, 5000 Köln 30

Titel: 4,5-Diaryl-4-imidazolin-2-on-Derivate, Verfahren  
zu ihrer Herstellung und diese enthaltende  
pharmazeutische Präparate.

130025/0387

2950478

. 5.

1A-53 112

### B e s c h r e i b u n g

Wie in einer eigenen älteren Patentanmeldung (P 29 34 746.4) angegeben, besitzen phenyl- oder naphthylsubstituierte 2-Oxo-imidazolin-alkansäuren sowie deren Salze und Ester eine starke antithrombotische Wirksamkeit und eignen sich auch als anti-arteriosklerotische bzw. analgetische Arzneimittel. Es wurde nunmehr festgestellt, daß auch 4,5-diarylsubstituierte 2-Oxo-imidazolin-alkansäuren sowie deren Salze und Ester wertvolle Wirkstoffe für derartige Arzneimittel darstellen.

Gegenstand der Erfindung sind daher neue  $\omega$ -(4,5-Diaryl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-alkansäuren und ihre Derivate der allgemeinen Formel

130025/0387

**n** : eine ganze Zahl von 1 - 10

**R<sup>1</sup> : Phenyl oder substituiertes Phenyl**

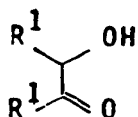
Als substituierte Phenylreste in  $R^1$  kommen vorzugsweise in Frage:

2-Fluorophenyl, 3-Fluorophenyl, 4-Fluorophenyl, 2-Chlorophenyl, 3-Chlorophenyl, 4-Chlorophenyl, 2-Methoxyphenyl, 3-Methoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 2,5-Dimethoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 3,4,5-Trimethoxyphenyl, 2-Methylphenyl, 3-Methylphenyl, 4-Methylphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 4-Trifluormethylphenyl.

2950478

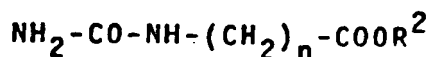
. 7 .

Die Erfindung betrifft ferner Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I mit  $R^2 = H$ , dadurch gekennzeichnet, daß man die Benzoine der allgemeinen Formel II



II

worin  $R^1$  die obenangegebene Bedeutung besitzt, in einem aciden Medium, wie z.B. Eisessig mit  $\omega$ -Ureidoalkansäuren oder deren Estern der Formel III



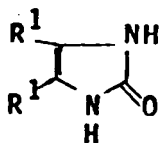
III

worin  $n$  und  $R^2$  die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, umgesetzt.

Die Säuren der Formel I mit  $R^2 = H$  können nach den üblichen Verfahren durch Reaktion mit Alkalihydroxiden oder Alkalicarbonaten in ihre Alkalisalze der Formel I mit  $R^2 = \text{Alkali}$  überführt werden.

Die Erfindung betrifft ferner Verfahren zur Herstellung der Ester der Formel I mit  $R^2 = \text{Alkyl}$ , Aralkyl, dadurch gekennzeichnet, daß Säuren oder Alkalisalze der Formel I mit  $R^2 = H$ , Alkali mit Alkoholen in Gegenwart eines sauren Katalysators, wie z. B. Chlorwasserstoff, umgesetzt werden.

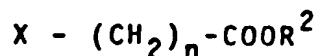
Die Ester der Formel I lassen sich ebenfalls herstellen, indem man N-unsubstituierte 4-Imidazolin-2-one der Formel IV



IV

130025/0387

in der  $R^1$  die obenangegebene Bedeutung besitzt, in einem organischen Lösungsmittel, wie z.B. Aceton, Methyläthylketon, Dimethylformamid unter Zusatz einer Hilfsbase, wie z.B. Natriumhydrid mit Alkylierungsmitteln der Formel V

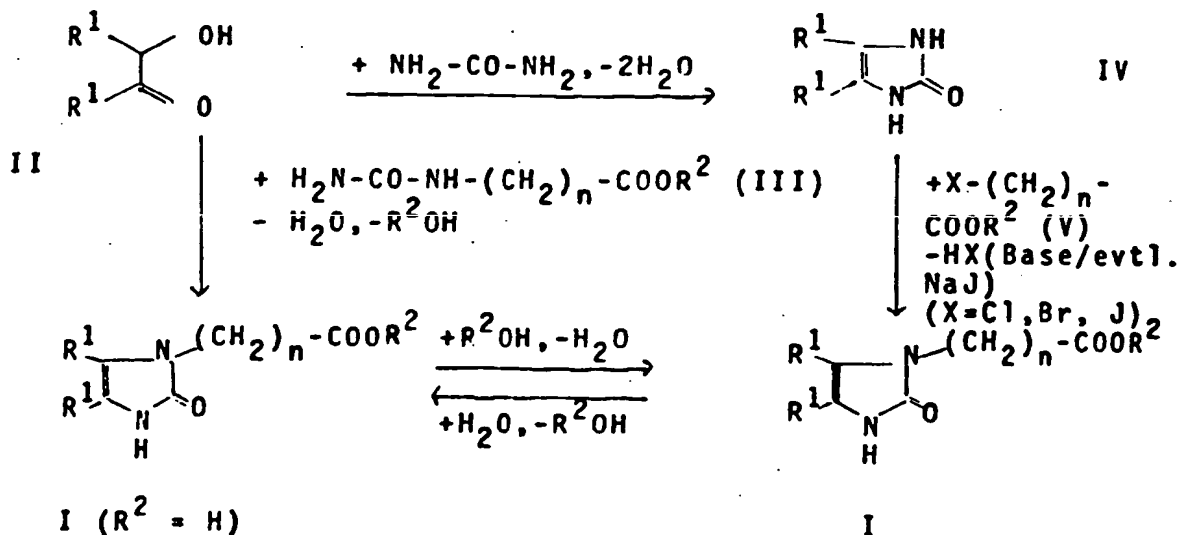


V

worin  $n$  und  $R^2$  die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen und  $X$  ein Halogen wie Chlor, Brom oder Jod sein kann, in evtl. Gegenwart eines Alkalijodids als Katalysator umgesetzt. Die Verbindungen IV sind nach bekannten Verfahren leicht durch Kondensation der Benzoinen II mit Harnstoff zugänglich.

Die Ester der Formel I mit  $R^2 = \text{Alkyl, Aralkyl}$  können bei Raumtemperatur nach den üblichen Verfahren durch Reaktion mit Alkalihydroxiden in wässrigen, alkoholischen oder alkoholisch-ätherischen Medien in die Alkalisalze der Formel I ( $R^2 = \text{Alkali}$ ) und durch nachfolgenden Zusatz einer Mineralsäure in die Säuren der Formel I ( $R^2 = H$ ) überführt werden.

Die Herstellung der Imidazolinone der Formel I wird durch das folgende Formelschema veranschaulicht:



Als Ausgangsverbindungen der Formel II kommen z.B. folgende Benzoinen in Frage:

2,2'-Difluorbenzoin, 3,3'-Difluorbenzoin, 4,4'-Difluorbenzoin, 2,2'-Dichlorbenzoin, 3,3'-Dichlorbenzoin, 4,4'-Dichlorbenzoin, 2,2'-Dimethoxybenzoin, 3,3'-dimethoxybenzoin, 4,4'-Dimethoxybenzoin, 2,2'.5.5'-Tetramethoxybenzoin, 3.3'.4.4'-Tetramethoxybenzoin, 3.3'.4.4'.5.5'-Hexamethoxybenzoin, 2.2'-Dimethylbenzoin, 3,3'-Dimethylbenzoin, 4,4'-Dimethylbenzoin, 2,2'-Bis-trifluormethylbenzoin, 3,3'-Bis-trifluormethylbenzoin, 4.4'-Bis-trifluormethylbenzoin

Als Ausgangsverbindungen der Formel III kommen z.B. folgende  $\omega$ -Ureidoalkansäuren bzw. deren geeignete Ester in Frage:  
3-Ureidopropionsäure, 4-Ureidobuttersäure, 5-Ureidovaleriansäure, 6-Ureidocaprinsäure, 7-Ureidoönanthensäure, 8-Ureidocaprylsäure, 9-Ureidopelargonsäure, 10-Ureidocaprinsäure, 11-Ureidoundecansäure

Als Ausgangsverbindungen der Formel IV kommen z.B. folgende 4-Imidazolin-2-one in Frage:

4,5-Bis-(2-fluorphenyl)-4-imidazolin-2-on, 4,5-Bis-(3-fluorphenyl)-4-imidazolin-2-on, 4,5-Bis-(4-fluorphenyl)-4-imidazolin-2-on, 4,5-Bis-(2-chlorphenyl)-4-imidazolin-2-on, 4,5-Bis-(3-chlorphenyl)-4-imidazolin-2-on, 4,5-Bis-(4-chlorphenyl)-4-imidazolin-2-on, 4,5-Bis-(2-methoxyphenyl)-4-imidazolin-2-on, 4,5-Bis-(3-methoxyphenyl)-4-imidazolin-2-on, 4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)-4-imidazolin-2-on, 4,5-Bis-(2,5-dimethoxyphenyl)-4-imidazolin-2-on, 4,5-Bis-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-imidazolin-2-on, 4,5-Bis-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-4-imidazolin-2-on, 4,5-Bis-(2-methylphenyl)-4-imidazolin-2-on, 4,5-Bis-(3-methylphenyl)-4-imidazolin-2-on, 4,5-Bis-(4-methylphenyl)-4-imidazolin-2-on, 4,5-Bis-(2-trifluormethyl)-4-imidazolin-2-on, 4,5-Bis-(3-trifluormethyl)-4-imidazolin-2-on, 4,5-Bis-(4-trifluormethyl)-4-imidazolin-2-on

Als Alkylierungsmittel der Formel V kommen z. B. die Ester folgender  $\omega$ -Halogenalkansäuren in Frage:

Chloressigsäure, Bromessigsäure, Jodessigsäure, 3-Chlorpropionsäure, 3-Brompropionsäure, 3-Jodpropionsäure, 4-Chlorbuttersäure, 4-Brombuttersäure, 4-Jodbuttersäure, 5-Chlorvaleriansäure, 5-Bromvaleriansäure, 5-Jodvaleriansäure, 6-Chlorcapronsäure, 6-Bromcapronsäure, 6-Jodcapronsäure, 7-Chlorönanthsäure, 7-Bromönanthsäure, 7-Jodönanthsäure, 8-Chlorcaprylsäure, 8-Bromcaprylsäure, 8-Jodcaprylsäure, 9-Chlorpelargonsäure, 9-Brompelargonsäure, 9-Jodpelargonsäure, 10-Chlorcaprinsäure, 10-Bromcaprinsäure, 10-Jodcaprinsäure, 11-Chlorundecansäure, 11-Bromundecansäure, 11-Jodundecansäure

Als Beispiele für die Alkohole der Formel  $R^2-OH$  seien genannt: Methanol, Äthanol, Propanol, Isopropanol, Butanol, Isobutanol, Butanol-(2), tert-Butanol, Amylalkohol, Hexanol, Benzylalkohol.

Die neuen Imidazolinone der Formel I zeigen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, wie antithrombotische, antiarteriosklerotische und entzündungshemmende Wirksamkeit. Sie zeigen weiterhin eine ausgezeichnete Magenverträglichkeit und können daher insbesondere zur Behandlung thrombotischer und arteriosklerotischer sowie entzündlicher Krankheiten bei gleichzeitig günstigen gastrointestinalen Eigenschaften verwendet werden. Daneben besitzen die Verbindungen I eine geringe Toxizität. Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch vorteilhaft mit anderen Wirkstoffen, wie z.B. Antikoagulantien, insbesondere Heparin, Heparinaten und Cumarinderivaten, kombiniert werden. Insbesondere bei der Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen ist es wünschenswert, die Thrombocytenaggregationshemmung sowie die Gerinnungshemmung des Blutes zu beeinflussen. Auch hier zeigen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit Antikoagulantien, insbesondere mit Heparin und Heparinaten, als ausgezeichnet wirksam.

Die neuen Verbindungen der Formel I können z.B. auf oralem Weg, durch Injektion oder rektal in geeigneten pharmazeutischen Formulierungen, die fest oder flüssig in Form von Suspensionen oder Lösungen vorliegen, verabreicht werden. Beispiele für derartige Formulierungen sind Tabletten, Pulver, Kapseln, Granulate, Pastillen, Ampullen, Sirupe und Suppositorien.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert.

Die als Ausgangssubstanzen benutzten N-unsubstituierten 4-Imidazolin-2-one wurden nach literaturbekannten Methoden hergestellt [Kalle & Co., Akt.-Ges., Ger. 1060713 (2.6.1959); Annales asoc. quim. argentina 40, 112-14 (1952); Bull. Soc. Chim. France 1951, 741-3; Org. Synth. Coll. Vol. II, 231; die nicht bekannten 4-Imidazolin-2-one wurden analog der letztgenannten Literatur hergestellt]. Die angegebenen Schmelzpunkte wurden mit einem Büchi 510-Schmelzpunktbestimmungsapparat gemessen und sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Gerät Perkin-Elmer 257 und die Massenspektren mit dem Gerät Varian MAT-311A (70ev) aufgenommen.



Beispiel 1

Darstellung von (4,5-Diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-essigsäureäthylester

4,8 g (0,2 mol) Natriumhydrid werden in eine Lösung von 47,2 g (0,2 mol) 4,5-Diphenyl-4-imidazolin-2-on in 400 ml Dimethylformamid gegeben und die Mischung bei ca. 60°C bis zum Ende der Wasserstoffentwicklung gerührt. Danach werden 24,5 g (0,2 mol) Chloressigsäureäthylester und 6,0 g (0,04 mol) Natriumjodid hinzugefügt und die Mischung 6 h auf 80°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz auf ca. 1000 ml Wasser gegossen, das ausgeölte Rohprodukt mit Äther aufgenommen, die Ätherphase mit Wasser, mit 5 % NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und nochmals mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel/CHCl<sub>3</sub>) gereinigt.

Ausbeute: 12,4 g (19 %) mit Schmp. 179°C

IR (in KBr): 1760 und 1685 cm<sup>-1</sup>

Beispiel 2:

Darstellung von 8-[4,5-Bis-(2-fluorphenyl)-2-oxo-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäuremethylester

2,4 g (0,1 mol) Natriumhydrid werden in eine Lösung von 27,2 g (0,1 mol) 4,5-Bis-(2-fluorphenyl)-4-imidazolin-2-on (aus 2.2'-Difluorbenzoin und Harnstoff nach Org. Synth. Coll. Vol. II, 231) in 200 ml Dimethylformamid gegeben und die Mischung bei Raumtemperatur bis zum Ende der Wasserstoffentwicklung gerührt. Danach werden 23,7 g (0,1 mol) 8-Bromcaprylsäuremethylester und 3,0 g (0,02 mol) Natriumjodid hinzugefügt und die Mischung 6 h auf 80°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz auf ca. 500 ml Wasser gegossen, das ausgeölte Rohprodukt mit Chloroform aufgenommen, die Chloroformphase mit Wasser, 5 % NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und nochmals mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über

$\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel// $\text{CHCl}_3$ /Methanol) gereinigt.

Ausbeute: 12,5 g (29 %) mit Schmp. 86 - 88°C

IR (in KBr): 1740 und 1680  $\text{cm}^{-1}$

### Beispiele 3 - 9

wurden analog den Beispielen 1 und 2 ausgeführt. Produkte, Edukte und Schmelzpunkte sowie IR- und MS-Daten sind der Tabelle 1 zu entnehmen

### Beispiel 10

Darstellung von (4.5-Diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-essigsäure

32,2 g (0,1 mol) (4.5-Diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-essigsäureäthylester werden in 500 ml Äthanol gelöst und die Lösung mit 4 g (0,1 mol) Natriumhydroxid versetzt. Die Mischung wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung verworfen. Die wässrige Phase wird mit verd. Salzsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wird mit Wasser gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel// $\text{CHCl}_3$ /Methanol) gereinigt.

Ausbeute: 18,9 g (64 %) mit Schmp. 229-231°C

MS [m/e]: 294 (100 %), 249 (46 %), 235 (3 %),  
104 (9 %)

Beispiel 11

Darstellung von 8-[4,5-Bis-(2-fluorphenyl)-2-oxo-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäure.

39,6 g (0,1 mol) 8-[4,5-Bis-(2-fluorphenyl)-2-oxo-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäuremethylester werden in 500 ml Athanol gelöst und die Lösung mit 4 g (0,1 mol) Natriumhydroxid versetzt. Die Mischung wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung verworfen. Die wässrige Phase wird mit verd. Salzsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wird mit Wasser gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel// $\text{CHCl}_3$ /Methanol) gereinigt.

Ausbeute: 36,7 g (89 %) mit Schmp. 146-149°C

MS [m/e] : 414 (100 %), 285 (14 %), 272 (62 %),  
122 (15 %)

Beispiele 12 - 15

wurden analog den Beispielen 10 und 11 ausgeführt. Produkte, Edukte und Schmelzpunkte sowie MS-Daten sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

Beispiel 16

Darstellung von 8-(4,5-Diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäure.

Eine Mischung aus 106 g (0,5 mol) Benzoin und 101 g (0,5 mol) N-Carbamoyl-8-aminooctansäure in 400 ml Eisessig wird 7 h unter Rückfluß gekocht. Danach wird die Mischung in der Siedehitze so lange mit Wasser versetzt, bis sich eine milchige Trübung bildet. Nach dem Abkühlen wird die ausgeschiedene Substanz abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 37,6 g (20 %) mit Schmp. 147°C

MS [m/e] : 378 (100 %), 249 (19 %), 236 (55 %),  
105 (24 %)

Beispiele 17 und 18

wurden analog dem Beispiel 16 ausgeführt. Produkte, Edukte und Schmelzpunkte sowie MS-Daten sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

Beispiel 19

Darstellung von 8-(4,5-Diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäuremethylester.

1,9 g (5 mmol) 8-(4,5-Diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäure werden mit 10 ml Methanol versetzt und in die Mischung Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet. Die Mischung wird mehrere Stunden bei Raumtemperatur gerührt, i. Vak. eingeengt und der Rückstand mit  $\text{CHCl}_3$  aufgenommen.

. 16.

Die  $\text{CHCl}_3$ -Lösung wird mit 5 %  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen.

Ausbeute: 1,9 g (97 %) mit Schmp.  $98 - 102^\circ\text{C}$

IR (in KBr):  $1735$  und  $1675\text{ cm}^{-1}$

#### Beispiel 20

Darstellung von 8-(4,5-Diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäureisopropylester.

Analog Beispiel 19 aus 1,9 g 8-(4,5-Diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäure und 10 ml Isopropanol.

Ausbeute: 1,6 g (76 %) mit Schmp.  $85^\circ\text{C}$

IR (in KBr):  $1730$  und  $1685\text{ cm}^{-1}$

#### Beispiel 21

Darstellung von 8-(4,5-Diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäurehexylester.

1,9 g (5 mmol) 8-(4,5-Diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäure werden mit 20 ml Toluol und 0,51 g (5 mmol) n-Hexanol gemischt und in die Mischung Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet. Die Mischung wird mehrere Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit 5 %  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand i. Vak. getrocknet.

Ausbeute: 0,94 g (41 %) mit Schmp.  $67^\circ\text{C}$

IR (in KBr):  $1740$  und  $1675\text{ cm}^{-1}$

#### Beispiel 22

Darstellung von 8-(4,5-Diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäurebenzylester.

Analog Beispiel 21 aus 1,9 g 8-(4,5-Diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäure, 20 ml Toluol und 0,54 g (5 mmol) Benzylalkohol

Ausbeute: 1,4 g (60 %) mit Schmp.  $119-121^\circ\text{C}$ .

IR (in KBr):  $1730$  und  $1680\text{ cm}^{-1}$

Beispiel 23

Darstellung von (4,5-Diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-  
essigsäure-Natriumsalz

14,7 g (0,05 mol) (4,5-Diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-  
essigsäure werden in Äthanol gelöst und mit alkoholischer  
Natronlauge titriert. Die Mischung wird i. Vak. zur Trockne  
eingeengt und der feste Rückstand gepulvert.

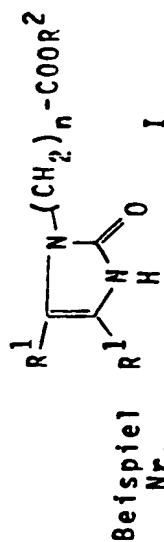
Ausbeute: 15,8 g (100 %)





IR (in KBr): 1700 und 1600  $\text{cm}^{-1}$

Beispiele 24 - 31

wurden analog dem Beispiel 23 ausgeführt. Produkte, Edukte  
sowie IR-Daten sind der Tabelle 3 zu entnehmen

Tabelle 1:  $\omega$ -(2-Oxo-4-imidazolin-1-yl)-alkansäureester I



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n	Schmp. [°C]	Spektroskopische Daten IR in [cm <sup>-1</sup> ] MS in [m/e]	Edukte
3		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	3	151-152	IR (in KBr): 1730, 1680	4,5-Diphenyl-4-imidazolin- 2-on, 4-Brombuttersäure- äthylester
4		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	6	126-128	IR (Film): 1735, 1675	4,5-Bis-(4-chlorphenyl)- 4-imidazolin-2-on, 7-Chlor- heptansäureäthylester
5		CH <sub>3</sub> -	7	87	IR (Film): 1735, 1680	4,5-Bis-(4-chlorphenyl)-4- imidazolin-2-on, 8-Bromoc- tansäuremethylester
6		CH <sub>3</sub>	7	79 -81	IR (Film): 1730, 1680 MS: 452 (100%) 408 (1 %) 296 (11 %)	4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)- 4-imidazolin-2-on, 8-Bromoc- tansäuremethylester

130025/0387

2950478

2950478

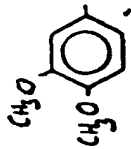
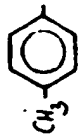

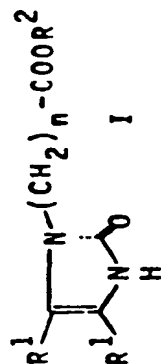
7		CH <sub>3</sub> - 7	152-155	IR (in KBr): 1740, 1680 MS: 512 (100%), 369 (1.5%), 356 (4%)	4,5-Bis-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-imidazolin-2-on (hergestellt analog Org.Synth. Coll. Vol. II, 231), 8-Brom-octansäuremethylester
8		CH <sub>3</sub> - 7	87	IR (Film): 1740, 1680 MS: 420 (100%), 277 (6%), 264 (20%)	4,5-Bis-(4-methylphenyl)-4-imidazolin-2-on, 8-Bromoc-tansäuremethylester
9		CH <sub>3</sub> 10	70 - 72	IR (Film): 1740, 1685 MS: 434 (100%), 249 (R %), 236 (31%)	4,5-Diphenyl-4-imidazolin-2-on, 11-Bromundecansäure-methylester



Tabelle 2:  $\omega$ -(2-Oxo-4-imidazolin-1-yl)-alkansäuren I



Beispiel  
H<sub>17</sub>

MS-Daten  
in [m/e]

Schmp.  
[°C]

Edukte

	P <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n				
12		H	3	219-220	322 (100%); 249 (13%) 236 (96%); 104 (15%)	4-(4,5-Diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-buttersäureäthylester	
13		H	6	152-153	432 (100%); 317 (22%) 304 (95%); 138 (34%)	7-[4,5-Bis-(4-chlorphenyl)-2-oxo-4-imidazolin-1-yl]-önanthensäureäthylester	
14		H	7	165	446 (100%); 317 (10%) 304 (38%); 138 (15%)	8-[4,5-Bis-(4-chlorphenyl)-2-oxo-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäuremethylester	
15		H	7	163-165	406 (100%); 277 (9%); 264 (32%); 118 (13%)	8-[4,5-Bis-(4-methylphenyl)-2-oxo-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäuremethylester	
17		H	5	220	350 (100%); 249 (20%) 236 (55%); 104 (14%)	Benzoïn, N-Carbamoyl-6-amino-capronsäure	
18		H	6	164-166	364 (100%); 249 (22%) 236 (64%); 104 (18%)	Benzoïn, N-Carbamoyl-7-amino-heptansäure	

130025/0387

2950478











IR-Banden in  $[\text{cm}^{-1}]$

Edukt

Beispiel Nr. I

R<sup>1</sup> R<sup>2</sup> n

24		Na	3	in KBr: 1700, 1570	4-(4,5-Diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-buttersäure
25		Na	5	in KBr: 1690, 1560	6-(4,5-Diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-capronsäure
26		Na	6	in KBr: 1680, 1550	7-(4,5-Diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-önanthsäure
27		Na	6	in KBr: 1690, 1560	7-[4,5-Bis-(4-chlorphenyl)-2-oxo-4-imidazolin-1-yl]-önanthsäure
28		Na	7	in KBr: 1705, 1560	8-(4,5-Diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäure
29		Na	7	in KBr: 1705, 1560	8-[4,5-Bis-(4-chlorphenyl)-2-oxo-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäure
30		Na	7	in KBr: 1690, 1555	8-[4,5-Bis-(4-methylphenyl)-2-oxo-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäure
31		Na	7	in KBr: 1685, 1570	8-[4,5-Bis-(2-fluorphenyl)-2-oxo-4-imidazolin-1-yl]-caprylsäure

2950478

130025/0387

Die nachstehenden Beispiele betreffen Mischungen von Verbindungen der Formel (I) mit in der Pharmazie üblichen Träger- oder Hilfsstoffen, welche als Arzneimittel verwendet werden können.

#### Beispiel Tabletten

Ein Gemisch, bestehend aus 50 g des Natriumsalzes der 8-(4,5-Diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäure, 50 g Lactose, 16 g Maisstärke, 2 g Cellulosepulver und 2 g Magnesiumstearat, wird in üblicher Weise zu Tabletten gepreßt, derart, daß jede Tablette 250 mg des Wirkstoffes enthält.

#### Beispiel Dragees

Analog dem vorausgegangenen Beispiel werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug, bestehend aus Zucker, Maisstärke, Talk und Tragant überzogen werden.

#### Beispiel Ampullen

Man löst 100g des Natriumsalzes der 8-(4,5-Diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäure in einem Gemisch aus 9,5 l zweifach destilliertem Wasser und 0,5 l Äthylenglykol, filtriert steril und füllt unter sterilen Bedingungen je 10 ml der erhaltenen Lösung in Ampullen, welche anschließend abgeschmolzen werden.

Analog sind Tabletten, Dragees und Ampullen erhältlich, die einen oder mehrere Wirkstoffe der Formel I mit oder ohne Zusatz eines Antikoagulans enthalten.

Beispiel Injektionslösung

5 ml einer Injektionslösung enthalten 20 000 IE (ca. 122 - 162 IE/mg) Natriumheparinat und 1 g 8-(4,5-Diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäure-Natriumsalz.

Beispiel Injektionslösung

5 ml einer Injektionslösung enthalten 10 000 IE (ca. 122 - 162 IE/mg) Natriumheparinat und 1 g 8-(4,5-Diphenyl-2-oxo-4-imidazolin-1-yl)-caprylsäure-Natriumsalz